

## 個別生命機能の解析 進捗状況と実施計画案

## 1. (4) 個別生命機能の解析

浅原 弘嗣	国立成育医療センター	生命を形づくる遺伝子発現機構の網羅的解析	<p>[目標]四肢発生、臓器、神経系形成のメカニズム解明。これらに関わる転写関連因子を網羅的に解析する。</p> <p>[現状]マウス in situ ハイブリダイゼーションを 1,500 転写因子転写コファクタで終了。</p> <p>[計画]マウス in situ ハイブリダイゼーションのデータ解析。ニワトリ胚での強発現、ヒト間葉系細胞での遺伝子抑制アッセイ。発生に関わる転写関連因子のデータベース化、画像データのデータベース化。ChIP-chip による軟骨分化に関わる転写因子 Sox9 の結合部位の同定、解析。</p>
井上 聡	東京大学	生体においてステロイドホルモンが担うゲノムネットワークの解明	<p>[目標]ステロイドホルモンが転写調節を介して関わるネットワークを網羅的に同定する。</p> <p>[現状]転写因子のゲノム結合部位による転写ネットワーク解明、生体と病態においてステロイドホルモンが担うゲノムネットワーク解明、タンパク質ネットワークを介する新しいステロイド作用標的の網羅的探索。</p> <p>[計画]ChIP-chip でヒト全ゲノムで網羅的に AR 結合部位を同定、マイクロアレイ、CAGE によるステロイドシグナルネットワークの解析、Y2H、M2H で候補となったステロイド受容体標的遺伝子の機能解析。</p>
上田 泰己	理化学研究所	脳の時間的・空間的発現制御機構のシステム生物学	<p>[目標]脳 50 部位のゲノムワイドな遺伝子発現解析、発現制御機構のハイスループットなスクリーニング系の構築、発現解析・制御機構予測・ハイスループット機能解析でパイプラインを構築し脳の生成機構を解明する。</p> <p>[現状]50 組織中 43 組織についてサンプリング、30 組織について発現データ取得情報処理を行った。</p> <p>[計画]時間特異的な配列でハイスループットスクリーニングを行う。時間特異的遺伝子発現を調節する遺伝子の同定。脳部位特異的なプロモータ、エンハンサーの同定。</p>
岡崎 康司	埼玉医科大学	脂肪・骨芽細胞分化ネットワークのクロストークと冗長性の解明	<p>[目標]横軸研究から出る大量ゲノム情報を駆使し脂肪・骨芽細胞分化ネットワークのクロストークと冗長性を解明する。細胞分化ネットワーク解析、転写因子ネットワーク解析ゲノムネットワーク解析。</p> <p>[現状]脂肪細胞と骨芽細胞分化に関する分岐点にある候補遺伝子、骨芽細胞側からみたクロストーク遺伝子、PPAR<math>\gamma</math> の新規標的遺伝子の発見。</p> <p>[計画]ネットワークの生物学的意義の検証、クロストークに関わる遺伝子の機能解析、PPAR<math>\gamma</math> 新規標的遺伝子のさらなる発見。</p>

影山龍一郎	京都大学	2 時間を刻む生物時計に関わる遺伝子群の網羅的解析	<p>[目標]発生過程を制御する 2 時間時計の本体とそれによって制御される遺伝子ネットワークの全体像を明らかにする。</p> <p>[現状]繊維芽細胞に血清刺激し経時的に RNA を調整、マイクロアレー解析を行った。Hes1 と同位相の遺伝子 3 種類、異位相 5 種類を見出した。Hes プロモータ下にレポータをつなぎトランスジェニックマウスを作製した。体節形成過程がリアルタイムにモニターできた。</p> <p>[計画]2 時間周期発現変動する遺伝子のマイクロアレー解析、ノザン、in situ hybridization、強制発現及び機能阻害実験、Hes 欠損細胞における発現解析。</p>
加藤 規弘	国立国際医療センター	糖尿病に関連した転写調節因子に対する遺伝子ネットワークの探索	<p>[目標]独自に開発した改良型 one-hybrid システムを活用し、GR を中心とした糖尿病に関連する転写因子の機能的解析を行う。分子レベルの転写因子—標的遺伝子間の相互作用から、二次的な発現変動までを含む糖尿病関連の転写因子に関する統合的なゲノムネットワーク探索を目標とする。</p> <p>[現状]ヒトゲノムから GR と HNF4<math>\alpha</math> について 500 ヶ所の標的配列の同定に成功し、ラットゲノムからも同程度の GR 標的配列を同定している。また、酵母内で観察された相互作用を検証するための、in vitro や細胞レベルでのハイスループットな実験系を確立した。</p> <p>[計画]HNF4<math>\alpha</math> については生化学的な相互作用の解析を、PPAR<math>\gamma</math> についてはラット固体レベルでの発現解析を中心に行う。最も注目している GR については分子から固体までの統合的な解析を完了する。</p>
塩見 春彦	徳島大学	ノンコーディング RNA によるゲノム情報発現制御機構の解析	<p>[目標]ショウジョウバエをモデル系として RNAi/miRNA 分子制御機構の解析。</p> <p>[現状]ハエ脆弱 X 遺伝子の機能解析、RNAi の最終ステップである標的 mRNA 分解機構の解明、miRNA 翻訳抑制機構の解析実験系、RNAi 関連制御機構。</p> <p>[計画]p16-RB 経路に ncRNA の関与の有無の検討、脆弱 X 遺伝子産物複合体に特異的な小分子 RNA の同定機能解析、AGO タンパク質と相互作用する内在性小分子 RNA の同定と機能解析 miRNA の翻訳抑制機構の解析。</p>

高橋 智	筑波大学	個別生命機能における転写因子の機能ネットワークと疾患	<p>[目標]相互に機能を分担および相補するファミリーを形成する転写因子間ネットワークとタンパク質の相互作用や標的結合配列の共有・競合による転写因子群間ネットワークの固体発生や疾患発症の機能を明らかにする。</p> <p>[現状]TGFB<math>\beta</math>-Smadファミリーのシグナル伝達ネットワークの解析、Shnファミリーの解析により脂肪細胞の分化に重要な機能を有していることを明らかにした。b-Zip型転写因子であるATF-2とLargeMafファミリーについて固体レベルでの解析を行った。</p> <p>[計画]相互にネットワークを形成するTGFB<math>\beta</math>-Smadファミリー、Shnファミリー及びb-Zip型転写因子であるATF-2とLargeMafファミリーについて生体機能ネットワークの同定を行う。</p>
高柳 広	東京医科歯科大学	運動器の形成・維持・老化に関わる遺伝子制御ネットワークの解明	<p>[目標]破骨細胞・骨芽細胞・軟骨細胞を対象、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析等の遺伝子発現情報から、網羅的プロモータ同定の成果を運動器分野に活用する。</p> <p>[現状]破骨細胞、骨芽細胞の分化の遺伝子発現情報の基礎データを構築した。</p> <p>[計画]破骨細胞、骨芽細胞分化の必須因子の標的遺伝子の網羅的同定。分化に伴い発現上昇するMaf遺伝子の機能的意義の解明。</p>
米原 伸	京都大学	細胞死シグナル分子と増殖・分化シグナル間ネットワーク機構解明	<p>[目標]細胞死シグナル分子が生体分子ネットワークを介する転写調節によって細胞増殖・分化を制御する未知の分子機構解明と、染色体凝集異常による新規細胞死誘導の分子機構解明。</p> <p>[現状]レンチウイルスベクターを用い目的遺伝子の発現誘導系、発現抑制誘導系を確立し、未知の増殖・死誘導系での遺伝子発現データを取得した。</p> <p>[計画]染色体凝集異常による新規細胞死誘導機構の解析、Wntシグナル増強の分子機構と生理機能解析、TGF-<math>\beta</math>による細胞死誘導と増殖抑制・分化誘導活性発動の調節機構解析。</p>